



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | |
|---|-----------|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/565 | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/41865 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 13. November 1997 (13.11.97) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE97/00863 (22) Internationales Anmeldedatum: 28. April 1997 (28.04.97) (30) Prioritätsdaten: 196 17 451.1 2. Mai 1996 (02.05.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): AZUPHARMA GMBH [DE/DE]; Dieselstrasse 5, D-70839 Gerlingen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLIPPEL, Karl-Friedrich [DE/DE]; Rodenbergstrasse 3, D-29223 Celle (DE). HILTL, Dirk-Michael [DE/DE]; Schleichlingstrasse 6, D-76327 Berghausen (DE). (74) Anwälte: MILLER, A. usw.; Kaiser-Joseph-Strasse 260, D-79098 Freiburg (DE). | | (81) Bestimmungsstaaten: US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> |
| (54) Title: TOPICAL PENILE ANDROGEN APPLICATION FOR TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION (54) Bezeichnung: TOPISCHE PENILE ANDROGEN-APPLIKATION ZUR BEHANDLUNG DER EREKTILEN DYSFUNKTION (57) Abstract <p>This invention concerns the use of a topical preparation containing androgen for treating erectile dysfunction by topical, preferably, glandular-subpreputial or intraglandular-intraurethral application on the penis.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft die Verwendung von androgenhaltigen topischen Zubereitungen bei der Behandlung der erektilen Dysfunktion durch topische penile, bevorzugt glandulär-subpräputiale oder intraglandulär-intraurethrale Applikation.</p> | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|-----------------------------------|----|---|----|--------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidshan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | ML | Mali | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | MN | Mongolei | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MR | Mauretanien | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MW | Malawi | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MX | Mexiko | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen | | |
| CM | Kamerun | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CN | China | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CU | Kuba | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| CZ | Tschechische Republik | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DE | Deutschland | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| DK | Dänemark | LR | Liberia | SG | Singapur | | |
| EE | Estland | | | | | | |

Topische penile Androgen-Applikation zur Behandlung der
erektilen Dysfunktion

Beschreibung

5 Die Erfindung betrifft die Verwendung von Androgen-haltigen
topischen Zubereitungen bei der Behandlung der erektilen
Dysfunktion durch topische penile, bevorzugt glandulär-
subpräputiale oder intraglandulär-intraurethrale Applikation.

10 Die Prävalenz einer erektilen Dysfunktion wird in Deutschland
auf ca. 5 Mio. Männer geschätzt. Durch den Verlust der
erektilen Potenz wird das körperliche, seelische und soziale
Selbstverständnis des Mannes, insbesondere des jungen Mannes
wesentlich im Kern erschüttert. Patienten mit chronischer
erektiler Dysfunktion sind in ihrem gesamten Verhalten stark
verunsichert. Versagens- und Erwartungsängste spielen bei
15 diesem Phänomen eine mitbedingende und aufrechterhaltende Rolle
und potenzieren das subjektive Krankheits- und
Insuffizienzerleben, so daß sekundär relevante Ich-Störungen
resultieren.

20 Im medizinischen Schrifttum findet sich bis zu Anfang der 70-er
Jahre unseres Jahrhunderts die Auffassung wieder, daß die
erektiler Dysfunktion überwiegend psychogen verursacht sei.
Diese Auffassung geht auf die Lehrmeinung von Freud zurück, der
Erektionsstörungen als Folge von frühkindlichen
Entwicklungsstörungen postulierte.

25 Demzufolge wurden früher bei Patienten mit Erektionsstörungen
in über 90% psychogene Verursachungen diagnostiziert. Dabei
wurde jedoch übersehen, daß somatische Störungen in sekundären
psychischen Alterationen münden.

30 Die Erfolge der von Masters und Johnson eingeführten
paarorientierten Sexualtherapie sowie die Entwicklung der
ersten Penisprothesen und die damit erstmals verbunden
Behandlungsmöglichkeit von organisch bedingten
Erektionsstörungen führten zu einem grundlegenden Wandel in der
Auffassung über Genese und Krankheitswert von

Erektionsstörungen.

5 Heute ist davon auszugehen, daß zumindest in 70 % der Fälle organische, d.h. neurogene, vaskuläre oder durch Arzneimittel induzierte Störungen zugrunde liegen, wobei diese Größenordnung durch zunehmend verbesserte Diagnostik eher noch im Steigen begriffen ist.

10 Die Erektion wird durch die Relaxation der glatten kavernösen Muskelzellen eingeleitet und unterhalten. Im Vergleich zur Flakzidität wird der arterielle Einstrom zu Beginn der Tumescenz erheblich gesteigert. Während im flacciden, erschlafften Stadium, in welchem der Großteil des arteriellen Blutes über ein Kapillarsystem an den kavernösen Sinusoiden vorbeigeleitet wird, führt der Verschluß dieser arteriovenösen Shunts und die arterielle Füllung des kavernösen Raumes zur
15 Tumescenz mit funktioneller Rigidität. Parallel mit der Erhöhung des arteriellen Einstromes und der Relaxation der glatten kavernösen Muskulatur geht eine erhebliche Drosselung des venösen Abflusses der Schwellkörper einher.

20 Aufgrund dieser Erkenntnisse haben alle derzeit relevanten pharmakologischen Therapieansätze die direkte Beeinflussung dieses vaskulären Geschehens durch den Einsatz vasoaktiver Substanzen zum Ziel.

25 Die orale Therapie dieser organisch bedingten Dysfunktionen mit vasoaktiven Substanzen wie Yohimbin, Phenoxybenzamin, Terbutalin, Bethanechol, Levodopa, Verapamil oder Theophyllin erwies sich als erfolglos. Neben der Anwendung von Prothesenimplantationen oder Revaskularisierungsoperationen erwies sich eine intrakavernöse Injektion von Papaverin (Virag. Lancet, 2, 938, 1982), dem α -Rezeptorenblocker Phenoxybenzamin
30 (Brindley. Br. J. Psychiatr. 143, 332. 1983) und eine Kombination von Papaverin und dem α -Rezeptorenblocker Phentolamin (Stief, Urologe A, 25, 63, 1986) als erfolgreich. Letztere Therapiemethode läßt sich vom Patienten selbständig durchführen und wird auch als Schwellkörper-
35 Autoinjektionstherapie (SKAT) bezeichnet.

Nachteilig erwiesen sich jedoch eine teilweise unerwünscht

verlängerte Erektion mit der Gefahr des Priapismus bei der Verwendung von Papaverin, unerwünschte Schmerzhaftigkeit bei der Anwendung von Phenoxybenzamin sowie eine mögliche Cancerogenität dieser Verbindung, aber auch das Risiko für Patienten, die eine transiente Hypotension nicht tolerieren oder gleichzeitig Antikoagulantien erhalten (NIH Consensus Statement, 1992).

Neuerdings werden mittels SKAT gute Ergebnisse mit PGE₁ allein oder in Kombination mit CGRP erzielt.

Voraussetzung für eine individuelle Zuordnung der verschiedenen Behandlungsoptionen der erektilen Dysfunktion für den jeweiligen Patienten ist die ursächliche Abklärung der Erektionsstörung. Hier sind verschiedene spezifische andrologische Untersuchungen vonnöten, so die Doppler- oder Duplexsonographie der penilen Arterien, das Corpus cavernosum EMG oder die Cavernosometrie und -graphie.

Überraschenderweise wurde nun gefunden daß Testosteron einen fördernden Einfluß auf die Empfindlichkeit der für das Erektionsgeschehen wichtigen neuralen Erregungsüberleitungen im zentralen Nervensystem ausübt. Es ist für die Dendritenaussprossung der spinalen Nerven der erektogenen Achse und deren Synapsen von Bedeutung. Die Rolle des Testosterons für den peripheren Erektionsvorgang ist noch nicht endgültig geklärt, doch konnten Studien der jüngsten Zeit zeigen, daß ein Testosteron-Entzug zu einer signifikanten verringerten neuronalen Erregbarkeit und zu Apoptosis (Zelltod) innerhalb des kavernösen Gewebes führt. Weiterhin führt eine Testosteronabnahme zu einer signifikanten Abnahme der kavernösen Stickoxid-Synthese (NO-Synthese). NO ist der Haupt-Neurotransmitter der penilen Erektion (Zvara et al., Int. J. Impot. Res. 7, 209-219, 1995; Thompson, Science 267, 1456, 1995).

In großen Kollektiven an nicht selektionierten Patienten mit erektiler Dysfunktion finden sich bei 8,5% der Männer signifikant erniedrigte Testosteronspiegel. Hierzu kann wahrscheinlich ein weiterer, erheblicher Prozentsatz gerechnet werden, bei dem der festgestellte Testosteronwert grenzwertig

gegenüber den Labor-Normalwerten erniedrigt ist, bei dem dieser Testosteronspiegel für den individuellen Patienten aber möglicherweise zu niedrig zum Aufrechterhalten der androgenassoziierten Funktionen ist.

- 5 Die erfindungsgemäße topische Applikation ist daher ein erheblicher Fortschritt gegenüber der Standardtherapie der erektilen Dysfunktion, nämlich der Schwellkörper-Autoinjektion (SKAT), welche aufgrund ihrer Invasivität per se mit ihren spezifischen Applikationsproblemen und
- 10 Komplikationsmöglichkeiten in der delikaten Situation des erotischen Zusammenseins von vielen Patienten negiert und abgelehnt wird.

- Die orale Verabreichung androgenwirksamer Steroide (Testosteron) erfolgt bislang lediglich bei Männern mit
- 15 primärem oder sekundärem Hypogonadismus zur Substitution erniedrigter Testosteronwerte. Die verwendeten Dosen liegen hier zwischen 80-250 mg pro Tag. Hypogonadismus ist im allgemeinen bei impotenten Männern ungewöhnlich. Jedoch zeigte sich überraschenderweise, daß Hypogonadismus per se assoziiert
- 20 ist mit einer deutlichen Verminderung der Quantität und Qualität der nocturnalen penilen Erektionen, wenngleich dies für die erotisch stimulierten Erektionen nicht im gleichen Maße zutrifft.

- Obwohl subnormal hohe Spiegel an Gesamttestosteron mittels
- 25 oraler Therapie erreicht werden können, wird in den meisten Fällen bestenfalls nur eine marginale Verbesserung der Libido und nur selten eine Verbesserung in der Frequenz und der Qualität der erektilen Episoden erreicht. Allgemein wird in der Literatur wie auch im Rahmen der Consensus Konferenz des
- 30 National Institutes of Health (NIH), Bethesda, Maryland 1992, zur Impotenz, die orale Administration androgener Steroide wie Testosteron als enttäuschend und ineffektiv bezeichnet und auf die möglichen Nebenwirkungen von systemischer Testosterongabe (hoher Firstpass-effekt), wie Hepatotoxizität hingewiesen. Das
- 35 NIH subsumiert, daß orale Androgene, wie derzeit verfügbar, nicht indiziert sind.

Die intramuskuläre Verabreichung von Testosteron, bevorzugt in

Form des Enantat- oder Propionatesters wird in der klinischen Anwendung ausschließlich zur Substitution bei anorchen bzw. stark testosterondeprivierten Patienten eingesetzt. Die verwendeten Dosen liegen zwischen 2,5 - 18 mg pro Tag.

5 Nachteilig und daher zu beachten ist hierbei, daß obstruktive Prostatasymptome durch die additive systemische Androgenisierung verstärkt werden können. Diese können sich nach Absetzen des Testosterons möglicherweise wieder zurückbilden. Nachteilig ist aber insbesondere, daß mit diesem
10 Therapieverfahren, schon ohne Berücksichtigung der hormonellen circadianen Rhythmik, unphysiologisch hohe systemische Hormonspiegel erreicht werden.

Im weiteren Verlauf der Bemühungen um die Optimierung der Testosteronsubstitution bei hypogonadalen und stark
15 testosterondeprivierten Patienten wurde die periphere transdermale Applikation über Testosteronpflaster (TTS) entwickelt die übernacht auf Rücken, Abdomen, Armen oder Beinen aufgeklebt werden. Die verwendeten Dosen liegen zwischen 2,5 - 7,5 mg Wirkstoff pro Tag. Diese Pflaster sind ausdrücklich
20 nicht für die skrotale oder penile Applikation geeignet.

Für diese bisher beschriebenen Therapieansätze (oral, i.m., TTS) gilt die alleinige systemisch orientierte Testosteronsubstitution bei ausgeprägt hormoneprivierten, hypogonadalen oder anorchen Patienten (Review: Montorsi, Drugs
25 50 (3), 465-479, 1995; Cunningham, JAMA, Vol. 261, No. 17, 2525, 1989). Nachteilig ist hierbei das, mit der ausschließlich systemischen Hormonanflutung korrelierende, umfangreiche Nebenwirkungs- und Risikoprofil u.a. auch durch den hohen First-pass-Effekt und die damit verbundene hepatische Belastung
30 (Dale, Impotence, Vol. 15, No. 1, 62, 1988).

Aufgabe der Erfindung war es daher, eine für den Patienten möglichst einfach handhabbare und nebenwirkungsfreie Möglichkeit der Testosteron-Substitution zu entwickeln.

Der Versuch mit anderen topischen Formen, wiederum zur
35 ausschließlich systemischen Testosteronsubstitution, ist in der älteren Literatur etwa für eine Salbe beschrieben, die ebenso bei testosterondeprivierten hypogonadalen Patienten zur

Normalisierung der Testosteronspiegel oder aber bei Kindern mit Mikrophallus zur Stimulierung des Peniswachstums eingesetzt wurde (Findlay, J. Clin. Endocr. Metab. Vol. 68, No. 2, 369, 1989; Ben-Galim, Am J Dis Child, Vol. 134, 296, 1980).

- 5 Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß geeignete topische pharmazeutische Testosteron-Zubereitungen penil, insbesondere glandulär-subpräputial appliziert, zu einer therapeutisch wirksamen Behandlung der erektilen Dysfunktion geeignet sind, und diese Befunde erfindungsgemäß auch für andere
- 10 Applikationsbereiche am männlichen Geschlechtsorgan, wie intraglandulär-intraurethral oder skrotal gegeben, gelten.

- Bereits bei Einsatz einer ersten topischen Salben-Formulierung mit Testosteronpropionat (durchschnittlich ca. 4,8 mg pro Tag) bei dezidiert neuartiger, nämlich glandulär-subpräputialer oder
- 15 intraglandulär-intraurethraler Applikation, in einem doppelblinden therapeutischen Heilverfahren gegen Placebokontrolle, zeigte sich eine unvermutet hohe Wirksamkeit bei zunächst völlig unselektierten Patienten mit erektiler Dysfunktion variabler Genese. Neben der hohen Wirksamkeit bei 5
- 20 von 14 geprüften Patienten war es auch von hervorzuhebender Bedeutung, daß im doppelblinden Crossover keiner der Patienten auf Placebo ansprach und unter Verum (Testosteron) topisch auch keine Nebenwirkungen beobachtet wurden, wie sie bei systemischer Gabe des Hormons beobachtet werden.

- 25 Es wurden folgende erste klinische Versuche durchgeführt:

- 14 Patienten mit chronischer erektiler Dysfunktion (Dauer mindestens 2 Jahre) wurde die externe Applikation einer Testosteron-haltigen Salbe als Behandlungsform der Erektionsstörung angeboten. Bei allen Patienten war zuvor eine
- 30 ausführliche Diagnostik bzgl. der Ätiologie der erektilen Dysfunktion erfolgt. Jeder Patient wurde ausführlich aufgeklärt und diese wurde schriftlich im Patientenblatt dokumentiert.

- Jeder Patient applizierte täglich nach dem Duschen sowie ca. 2 Stunden vor dem Verkehr einen 0,5 bis 1 cm langen
- 35 Salbenstreifen auf die Glans penis und den distalen Schaft und massierte diese dann ein. Salbe A (Placebo) und B (Verum)

wurden jeweils ca. 14 Tage verwendet. Die Patienten waren informiert, daß sich unter den beiden Salben ein Placebo befinden könnte.

In der Abschlußbewertung zeigte sich bei 5/14 Patienten ein Ansprechen auf Verum und bei keinem ein Ansprechen auf Placebo. Die Response-Patienten unterschieden sich bezüglich der Ätiologie hier nicht sehr grundsätzlich von den Nichtrespondern, wiesen jedoch in zwei Fällen einen (z.T. grenzwertig) subnormalen Testosteronspiegel auf.

Die Patientencharakteristik für die Responder auf Testosteronsalbe ist in Tabelle I dargestellt:

Tabelle I

| Alter | Diagnose | Testosteron | SKAT |
|-------|------------|-------------|---------|
| 36 | N/M. Boeck | n | 0,5 |
| 41 | N (MS) | p | 0,1 |
| 44 | vL | p | DPVL |
| 72 | A (KHK) | n | - |
| 59 | vL | n | DPVL, 1 |

Die Abkürzungen zur Ätiologie haben folgende Bedeutung:

A = arteriell

N = neurogen

vL = venöses Leck

n = normal

p = pathologisch

DPVL = dorsale Penisvenenligatur

In Anbetracht der bisher fehlenden Selektionskriterien und der äußerst kurz gewählten Applikationszeit sind diese ersten Ergebnisse als sehr vielversprechend zu werten

Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung von Androgenen, nämlich von Testosteron oder anderen androgen wirksamen Substanzen, sowie deren wirksamen und pharmakologisch verträglichen Metaboliten oder Derivaten (z.B. 17-beta-Ester oder Salze), oder von Derivaten seiner Metaboliten oder von Metaboliten der Derivate, sowie allen weiteren chemisch,

physikochemisch oder biologisch-natürlich veränderten Abkömmlingen des Testosterons und anderer androgen wirksamer Substanzen zur Herstellung von topischen Arzneimitteln zur penilen Applikation, distal, medial, proximal oder skrotal, bevorzugt glandulär-subpräputial oder intraglandulär-intraurethral in topischer Darreichungsform zur Behandlung erektiler Dysfunktionen bei Säugetieren, bevorzugt beim Menschen.

Sowohl von der dermatologischen Qualität der Resorptionsfläche und der darunterliegenden Strukturanteile der anatomisch unterscheidbaren funktionellen Einheiten her, als auch von der vasalen Abflußsituation post resorptionem, nach Übertritt des Wirkstoffs vom Extravasalraum nach intravasal, sind drei unterschiedliche topische Bezirke am männlichen Geschlechtsteil zu unterscheiden. Der mit einer Testosteronsalbe erfindungsgemäß erstmalig zur Applikation verwendet distale Anteil (glandulär-subpräputial und intraglandulär-intraurethral) der Schaftbereich und davon auch wieder deutlich getrennt das Skrotum. Während bei skrotaler Applikation auch eine stärkere systemische Anflutung erwartet werden muß, nimmt diese nach den hier vorliegenden ersten Erkenntnissen nach distal deutlich ab. Erste Plasmaspiegelmessungen nach glandulär-subpräputialer Applikation nach 30 bzw. 60 Minuten zeigten inzwischen auch eine hochsignifikante Wirkstoffanreicherung intracavernös aber nahezu keine Veränderung des peripher-systemischen Gesamttestosterons. Da bei Topika ganz allgemein unterschiedliche Resorptionsverhältnisse in unterscheidbaren topischen Bereichen oftmals auch mit veränderter Wirksamkeit und Verträglichkeit verbunden sind, wurde diesem Punkt auch von Seiten der Zulassungsbehörden national (Topikapapier) wie international (Locally acting products / EC / CPMP / Note for Guidance) Rechnung getragen, indem grundsätzlich separate Belege zu Kinetik, Wirksamkeit und Verträglichkeit gefordert werden.

Die Applikation am Penis erfolgt daher primär distal, sekundär medial und proximal und in besonders gelagerten Fällen auch zusätzlich skrotal. Bevorzugter Applikationsbereich ist der Glans penis und das Präputium (glandulär-subpräputial und

intraglandulär-intraurethral).

Zur Anwendung können alle transdermal geeignete topische galenische Formulierungen kommen wie z. B. Salben, Cremes, Emulsionen, Schäume, Pasten, Gele, Gleitgele, Sprays, Lösungen, Lotionen, Massageöle, Pflaster, Adhäsionsfolien, Filme, Retardliposomen, Stifte, topisch anzuwendende Pulver oder Suspensionen, biologisch abbaubare Elastomere oder Gumen. Die Wirksubstanz kann dabei auch direkt in ein Trägermaterial eingearbeitet sein oder aber mikroverkapselt oder in Form von Liposomen.

Beispiele der erfindungsgemäßen Applikationsformen sind die folgenden Zubereitungen, die jedoch nicht als limitierend zu betrachten sind (Mengenangaben jeweils in g):

Beispiel 1 - Creme/Emulsion

Testosteronpropionat (0,85), Emulgierender Cetylstearylalkohol (16,00), Mittelkettige Triglyceride (10,00), Sorbinsäure (0,10), Kaliumsorbat (0,10), Propylenglykol (4,00), Parfümöl (0,02), Zitronensäure (0,01), Ger. Wasser (68,92). In Summa: 100,00.

Beispiel 2 - Creme/Emulsion

Testosteronpropionat (1,00), Arlatone 9835 (5,00), Dimeticon AKF 350 (0,30), Cetylstearylalkohol (1,50), Paraffinöl dünnflüssig (5,00), weißes Vaseline (9,00), Propylenglykol (15,00), Ger. Wasser (63,20). In Summa: 100,00.

Beispiel 2 - Gel

Testosteronpropionat (0,80), Polyacrylsäure (1,00), Propylenglykol (,500), Oleyloleat (2,00), Glycerol (15,00), Triethanolamin (0,22), Ger. Wasser (75,98). In Summa: 100,000.

Beispiel 3 - Gel

Testosteronpropionat (0,85), Poly (O-2-hydroxy-propyl) O-methylcellulose (2,50), Propylenglykol (30,00), Ger. Wasser (66,65). In Summa: 100,00

Beispiel 4 - Salbe/Paste

Testosteronpropionat (1,00), Plastibaser (99,00) In Summa:
100,00

Beispiel 5 - Salbe/Paste

- 5 Testosteronpropionat (1,00), Propylenglykol (10,00),
Polyoxyethylenstearat (10,00), Glycerolmonostearat (5,00),
Sorbitanmonostearat (2,00), Paraffinöl dickflüssig (25,00),
weiße Vaseline (30,00), Ger. Wasser (17,00). In Summa: 100,00

Beispiel 6 - Salbe/Paste

- 10 Testosteronpropionat (1,25), Cetylstearylalkohol (0,50),
Wollwachsalkohole (6,00), weißes Vaseline (92,25). In Summa:
100,00

Beispiel 7 - Stift

- 15 Testosteronpropionat (0,85), Disorbene LCR (3,00),
Hydroxypropylcellulose (2,00), Propylenglykol (45,00), PEG 300
(15,00), Dipropylenglykol (10,00), Ger. Wasser (24,15). In
Summa: 100,00

Beispiel 8 - Spray

- 20 Testosteronpropionat (1,00), Propylenglykol (25,00), Glycerol
(10,00), pHB methylester (0,10), pHB propylester (0,06), Ger.
Wasser (63,84). Im Summa: 100,00

Beispiel 9 - Suspension

- 25 Testosteronpropionat (0,85), Mittelkettige Triglyceride
(15,00), Oleyloleat (20,00), Isopropylmyristat (5,00),
Paraffinöl dickflüssig (59,15). In Summa: 100,00

Die bevorzugte erfinderische Testosteronformulierung zur
topischen Applikation besteht in der Verwendung eines Emulgels
bzw. einer Salbe.

- 30 Die erfindungsgemäß eingesetzten topischen Formulierungen
enthalten neben den üblichen Hilfs-, Träger- und Zusatzstoffen
eine wirksame Dosis eines Androgens, bevorzugt von Testosteron
oder von wirksamen Metaboliten oder Derivaten (z.B. 17-beta-
Ester) des Testosterons oder von Derivaten seiner Metaboliten

oder von anderen androgen wirksamen Substanzen (z.B. Anabolika) und deren Metaboliten, Salzen, Estern und anderen Derivaten. Die Veresterung der 17-beta-Hydroxylgruppe verbessert die Fettlöslichkeit von Testosteron und verzögert dessen Freisetzung. So wird beispielsweise in der klinischen Anwendung Testosteronenanthat, 250 mg intramuskulär alle 2-3 Wochen, zur Substitution bei anorchen bzw. testosterondeprivierten Patienten eingesetzt. Testosteronpropionat erfordert dagegen einen 2-tägigen Injektionsrhythmus. Es ist daher besonders bevorzugt ein Ester der durch verzögerte Metabolisierung zur effektiv wirksamen Verbindung eine gewisse Depotwirkung hat.

Bevorzugte Androgene sind Testosteron, Testosteron acetat, Testosteron caproat, Testosteron cipionat, Testosteron cyclohexancarboxylat, Testosteron decanoat, Testosteron enantat, Testosteron hexahydrobenzylcarbonat, Testosteron isobutytrat, Testosteron isocaproat, Testosteron ketolaurat, Testosteron (4-methylpentanoat), Testosteron nicotinat, Testosteron phenpropionat, Testosteron phenylacetat, Testosteron pivalat, Testosteron propionat, Testosteron undecanoat, Testosteron valerat, Testosteron-17-Chloral Hemiacetal, Methyltestosteron, Methandrostenolon, 19-Hydroxytestosteron, 17-Methyltestosterone, 17-alpha-Methyltestosteron-3-cyclopentyl-enol ether, 17-Hydroxy-17-methyl-2-oxaandrostan-3-on, Dehydroepiandrosteronsulfat, Mesterolone, Boldenone, Danazol, Desogestrel, Dimethisteron, Epiandrosteron, Androsteron, Lontanyl, Fluoxymesteron, Mestanolone, Miboleron, Norethandrolon, Normethandron, Oxymesteron, Oxymetholon, Prasteron, Stanolon, Stanozolol, Tiomesteron, Nandrolonedecanoat, Clostebolacetat oder Metenolonenantat.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Testosteron propionat.

Die Dosis an androgen wirksamer Substanz (hier z.B. Testosteronpropionat) wird pharmazeutisch durch die Resorptionsgröße und das verwendete Derivat (z.B. Testosteronester) und medizinisch durch die Wirksamkeit bestimmt. Im günstigen Fall reicht die längerfristige topische

- Gabe von Spuren der wirksamen Substanz aus ($< 0,1$ mg), um eine Wiederherstellung der cavernösen Funktion zu erreichen, während für den Fall, daß sehr hohe lokale Konzentrationen erforderlich wären und die topische Gabe erwartungsgemäß vorwiegend zu einem
- 5 intracavernösen Wirkstoffpooling bei stark reduzierter systemischer Auflutung führt, vor allem initial, auch Konzentrationen zur Anwendung kommen könnten, die im Bereich der oral zur Anwendung kommenden Größenordnung (> 250 mg) liegen.
- 10 Eine Dosiseinheit der topischen Zubereitung enthält daher 0,005 bis 300 mg pro Dosiseinheit, bevorzugt 0,1 bis 250 mg, besonders bevorzugt 1 bis 10 mg.

Das ganz besonders bevorzugte Topikum enthält 2 mg Testosteronpropionat pro Dosiseinheit, z.B. 1 cm Salbenstrang.

Patentansprüche

1. Verwendung von Androgenen oder deren pharmakologisch
verträglichen und geeigneten Derivaten oder Metaboliten und
Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln zur topischen
5 skrotalen oder penilen, insbesondere glandulär-subpräputialen
oder intraglandulär-intraurethralen Applikation zur Behandlung
erektiler Dysfunktion bei Menschen und Säugetieren.
2. Verwendung von Testosteron oder dessen pharmakologisch
verträglichen und geeigneten Derivaten oder Metaboliten und
10 Salzen gemäß Anspruch 1.
3. Verwendung von Testosteron, Testosteron acetat, Testosteron
caproat, Testosteron cipionat, Testosteron
cyclohexancarboxylat, Testosteron decanoat, Testosteron
enantat, Testosteron hexahydrobenzylcarbonat, Testosteron
15 isobutyrat, Testosteron isocaproat, Testosteron ketolaurat,
Testosteron (4-methylpentanoat), Testosteron nicotinat,
Testosteron phenpropionat, Testosteron phenylacetat,
Testosteron pivalat, Testosteron propionat, Testosteron
undecanoat, Testosteron valerat, Testosteron-17-Chloral
20 Hemiacetal, Methyltestosteron, Methandrostenolon, 19-
Hydroxytestosteron, 17-Methyltestosterone, 17-alpha-
Methyltestosteron-3-cyclopentyl-enol ether, 17-Hydroxy-17-
methyl-2-oxaandrostan-3-on, Dehydroepiandrosteronsulfat,
Mesterolone, Boldenone, Danazol, Desogestrel, Dimethisteron,
25 Epiandrosteron, Androsteron, Lontanyl, Fluoxymesteron,
Mestanolone, Miboleron, Norethandrolon, Normethandron,
Oxymesteron, Oxymetholon, Prasteron, Stanolon, Stanozolol,
Tiomesteron, Nandrolondecanoat, Clostebolacetat oder
Metenolonenantat gemäß Anspruch 1.
- 30 4. Verwendung von Testosteron propionat gemäß Anspruch 1.
5. Verwendung von Verbindungen zur Herstellung von
Arzneimitteln gemäß der Ansprüche 1 bis 4 enthaltend 0.005 bis
300 mg wirksamer Verbindung pro Dosisseinheit.
6. Verwendung von Verbindungen zur Herstellung von

Arzneimitteln gemäß der Ansprüche 1 bis 4 enthaltend 0.1 bis 250 mg wirksamer Verbindung pro Dosiseinheit.

5 7. Verwendung von Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln gemäß der Ansprüche 1 bis 4 enthaltend 1 bis 10 mg wirksamer Verbindung pro Dosiseinheit.

8. Verwendung von Testosteron propionat zur Herstellung von Arzneimitteln enthaltend 2 mg pro Dosiseinheit.

10 9. Topische pharmazeutische Zubereitung mit verzögerter Freisetzungsrates einer androgenen Verbindung zur glandulär-subpräputialen oder intraglandulär-intraurethralen Applikation.

10. Topische pharmazeutische Zubereitung enthaltend ein Derivat mit Depot-Wirkung einer androgenen Verbindung zur glandulär-subpräputialen oder intraglandulär-intraurethralen Applikation.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 97/00863

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/565

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X,P | WO 97 06789 A (ALZA CORPORATION) 27 February 1997 see the whole document --- | 1-10 |
| X | EP 0 491 076 A (THERATECH, INC.) 24 June 1992 see the whole document --- | 9,10 |
| X | US 3 148 112 A (R.G. ZIMBELMAN) 8 September 1964 see the whole document --- -/- | 8 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 August 1997

Date of mailing of the international search report

09.09.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Theuns, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 97/00863

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | <p>DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 96-096007 XP002038146 & RU 2 036 644 C (LORAN O B) , 9 June 1995 see abstract</p> <p style="text-align: center;">---</p> | 1-10 |
| X | <p>DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 96-072653 XP002038152 & JP 07 328 053 A (UMIEDA T) , 19 December 1995 see abstract</p> <p style="text-align: center;">-----</p> | 1-10 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 97/00863**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: **1,5-7,9-10**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
**A complete search is essentially impossible because of the wording "androgens",
"derivatives", "metabolites", etc.**

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/DE 97/00863

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9706789 A | 27-02-97 | AU 6853596 A | 12-03-97 |
| EP 0491076 A | 24-06-92 | AU 637860 B | 10-06-93 |
| | | CA 2032878 A | 21-06-92 |
| | | JP 4312520 A | 04-11-92 |
| | | AU 6849990 A | 09-07-92 |
| US 3148112 A | 08-09-64 | NONE | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nales Aktenzeichen
PCT/DE 97/00863

| | | |
|--|--|---|
| A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 A61K31/565 | | |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK | | |
| B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 A61K | | |
| Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen | | |
| Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) | | |
| C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X, P | WO 97 06789 A (ALZA CORPORATION) 27. Februar 1997 siehe das ganze Dokument --- | 1-10 |
| X | EP 0 491 076 A (THERATECH, INC.) 24. Juni 1992 siehe das ganze Dokument --- | 9, 10 |
| X | US 3 148 112 A (R.G. ZIMBELMAN) 8. September 1964 siehe das ganze Dokument --- <div style="text-align: right;">- / - -</div> | 8 |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie </div> | | |
| <div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div> | | |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">20. August 1997</div> | | Absenddatum des internationalen Recherchenberichts <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">09.09.97</div> |
| Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016 | | Bevollmächtigter Bediensteter <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Theuns, H</div> |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 97/00863

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | <p>DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 96-096007 XP002038146 & RU 2 036 644 C (LORAN O B) , 9.Juni 1995 siehe Zusammenfassung ---</p> | 1-10 |
| X | <p>DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 96-072653 XP002038152 & JP 07 328 053 A (UMIEDA T) , 19.Dezember 1995 siehe Zusammenfassung -----</p> | 1-10 |

1.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/00863

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich _____

2. ☒ Ansprüche Nr. 1,5-7,9-10
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
Durch den Wortlaut "Androgenen", "Derivaten", "Metaboliten" usw. ist eine vollständige Recherche im wesentlichen nicht möglich.

3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: _____

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/00863

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 9706789 A | 27-02-97 | AU 6853596 A | 12-03-97 |
| EP 0491076 A | 24-06-92 | AU 637860 B | 10-06-93 |
| | | CA 2032878 A | 21-06-92 |
| | | JP 4312520 A | 04-11-92 |
| | | AU 6849990 A | 09-07-92 |
| US 3148112 A | 08-09-64 | KEINE | |